FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

ANNEE 1969

THESE

N° 691

POUR LE

DOCTORAT EN MEDECINE

(Diplôme d'Etat)

PAR

Claude PALLUD, née TAYAC

le 20 octobre 1943 à LYON

Externe des Hôpitaux de Paris.

PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE : . . . . . .

CONTRIBUTION A L'ETUDE DES MANIFESTATIONS HEMATOLOGIQUES AU COURS DES TUBERCULOSES DITES AREACTIVES.

(Travail du Service d'Anatomie Pathologique du CHU Saint Antoine).

Président : Mr. L. ORCEL, Professeur.

EDITIONS A. G. E. M. P. 40 RUE PASCAL PARIS

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41551519_0009

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

ANNEE 1969

THESE

N°

POUR LE

DOCTORAT EN MEDECINE

(Diplôme d'Etat)

PAR

Claude PALLUD, née TAYAC

le 20 octobre 1943 à LYON

Externe des Hôpitaux de Paris.

PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE : . . . . . .

CONTRIBUTION A L'ETUDE DES MANIFESTATIONS HEMATOLOGIQUES AU COURS DES TUBERCULOSES DITES AREACTIVES.

(Travail du Service d'Anatomie Pathologique du CHU Saint Antoine).

Président : Mr. L. ORCEL, Professeur.

EDITIONS A. G. E. M. P. 40 RUE PASCAL PARIS

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

1er/3/1968

PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. Alajouanine (T.), Bénard (H.), Bernard (E.), Binet (L.), Bulliard (H.), Cathala (J.), Chabrol (E.), Chailley-Bert (P.), Cheymol (J.), Coste (F.), Debré (R.), Dechaume (M.), Galliard (H.), Gaudard d'Allaines (F. de), Gennes (L. de), Giroud (A.), Hazard (R.), Heuyer (G.), Lacomme (M.), Lamy (M.), Laroche (G.), Lelong (M.), Lévy (Mlle J.), Lévy-Solal (E.), Lian (C.), Maduro (R.), Marchal (G.), Mathieu (P.), Monod (R.), Moreau (R.), Moulonguet (P.), Pasteur Vallery-Radot, Petit-Dutaillis (D.), Piédelièvre (R.), Quénu (J.), Renard (G.), Senèque (J.), Strohl (A.), Tanon (L.), Turpin (R.), Verne (J.).

DOYEN . . . . . Georges BROUET

1er ASSESSEUR . . . . . Daniel BARGETON

2e ASSESSEUR . . . . . Jean GOSSET

A. — CHAIRES DE SCIENCES FONDAMENTALES

	MM.
Anatomie	DELMAS (A.)
—	HUARD (P.)
à titre personnel	CABROL (Ch.)
— —	OLIVIER (G.)
Anatomie et Cytologie pathologiques	DELARUE (J.)
à titre personnel	NEZELOF (Ch.)
— —	ORCEL (L.)
Biochimie médicale	JAYLE (M.-F.)
— —	DESGREZ (P.)
— —	POLONOVSKI (J.)
Chimie Pathologique	SCHAPIRA (G.)
à titre personnel	CARTIER (P.)
— —	DREYFUS (J.-Cl.)
Biologie médicale (à titre personnel)	BOURLIÈRE (F.)
— —	HARTMANN (L.)
Biophysique médicale	BUGNARD (L.)
— —	DJOURNO (A.)
— —	DOGNON (A.)
à titre personnel	KELLERSHOHN (L.)
— —	GOUGEROT (L.)
— —	ROUCAYROL (J.-Cl.)
Cancérologie expérimentale	MATHÉ (G.)
Génétique fondamentale	LEJEUNE (J.)
Histologie et Embryologie	COUJARD (R.)
— —	TUCHMANN-DUPLESSIS (H.)
à titre personnel	RACADOT (J.)
Microbiologie	FASQUELLE (R.)
Bactériologie et Virologie	TOURNIER (P.)
à titre personnel	BARBIER (P.)
Parasitologie	LARIVIÈRE (M.)
Pathologie expérimentale et comparée	MERKLEN (F.-P.)
à titre personnel	LŒPER (J.)
Pharmacologie	BOISSIER (J.-R.)
—	LECHAT (P.)

	MM.
Physiologie	BARGETON (D.)
—	MALMEJAC (J.)
—	PARROT (J.)
à titre personnel	DEJOURS (P.)
Physiologie et biologie appliquée aux sports	SCHERRER (J.)

B. — CHAIRES DE SCIENCES CLINIQUES

1° MÉDECINE

Biologie médicale	FAUVERT (R.)
Histoire de la Médecine et de la Chirurgie	COURY (Ch.)
Hygiène et Médecine préventive	BOYER (J.)
Médecine du Travail	DESOILLE (H.)
Médecine légale, droit médical et déontologie	DEROBERT (L.)
Pathologie exotique	BRUMPT (L.-C.)
Pathologie médicale	BUGE (A.)
— —	BRICAIRE (H.)
— —	CORNET (A.)
— —	HOUSSET (E.)
— —	LAROCHE (Cl.)
à titre personnel	AZERAD (E.)
— —	BOUR (H.)
— —	BROCARD (H.)
— —	CAROLI (J.)
— —	FACQUET (J.)
— —	LAMBLING (A.)
— —	LAUNAY (Cl.)
— —	PAYET (M.)
— —	PERRAULT (M.)
— —	SIGUIER (F.)
— —	WORMS (R.)
— —	BCUVIER (J.)
Pathologie respiratoire	TURIAF (J.)
Pathologie et Thérapeutique générales	MAURICE (P.)
Thérapeutique	LAMOTTE (M.)
Thérapeutique appliquée	MARCHE (J.)

Chaires de Cliniques :

Clinique cardiologique (Boucicaut)	LENÈGRE (J.)
— — (Broussais)	SOULIÉ (P.)
Clinique dermatologique (Saint-Louis)	DUPERRAT (F.)
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques (Saint-Louis)	DEGOS (R.)
Clinique endocrinologique (Pitié)	DECOURT (J.)
Clinique des maladies infectieuses (Claude-Bernard)	MOLLARET (P.)
à titre personnel	BASTIN (R.)
Clinique des maladies mentales et de l'encéphale (Sainte-Anne)	DELAY (J.)
à titre personnel (neuro-psychiatrie)	PICHOT (P.)
Clinique des maladies du système nerveux (Salpêtrière)	CASTAIGNE (P.)
Clinique neurologique (Salpêtrière)	GARCIN (R.)
à titre personnel	LHERMITTE (F.)
Clinique de neuro-psychiatrie infantile (Salpêtrière)	MICHAUX (L.)

	MM.
Clinique des maladies du sang (Broussais)	BERNARD (J.)
à titre personnel (hématologie)	ANDRÉ (R.)
— — —	BOUSSER (J.)
— — —	DREYFUS (B.)
Cliniques médicales — Bicêtre	DEPARIS (M.)
Cliniques médicales — Broussais	MILLIEZ (P.)
Cliniques médicales — Cochin	PÉQUIGNOT (H.)
Cliniques médicales — Hôtel-Dieu	BARIETY (M.)
Cliniques médicales — Pitié	DREYFUS (G.)
Cliniques médicales — Saint-Antoine	BOUDIN (G.)
Cliniques médicales — —	CONTE (M.)
Cliniques médicales — —	KOURILSKY (R.)
Clinique médicale propédeutique (Broussais)	JUSTIN-BESANÇON (L.)
Clinique thérapeutique médicale (Saint-Antoine)	LEMAIRE (A.)
Clinique et Séméiologie médicales (Antoine-Chantin)	DOMART (A.)
Séméiologie médicale (Lariboisière)	BOUVRAIN (Y.)
— — (Pitié)	RAMBERT (P.)
— — (Rothschild)	WOLFROMM (R.)
Clinique d'Hydrologie et de Climatologie (Bichat)	DEBRAY (Ch.)
à titre personnel	GIBERTON (A.)
Clinique médico-sociale du diabète sucré et des maladies métaboliques (Hôtel-Dieu)	DEROT (M.)
Clinique néphrologique (Necker)	HAMBURGER (J.)
à titre personnel	RICHET (G.)
— —	CROSNIER (J.)
Clinique de Génétique médicale (Enfants-Malades)	ROYER (P.)
Clinique des maladies des enfants (Enfants-Malades)	MOZZICONACCI (P.)
Clinique médicale infantile et de pédiatrie sociale (Enfants-Malades)	MARIE (J.)
Clinique de pédiatrie (Trousseau)	BRISSAUD (H.)
à titre personnel	LESOBRE (R.)
Clinique de pédiatrie et de puériculture (Saint-Vincent-de-Paul)	THIEFFRY (S.)
Hygiène et Clinique de la première enfance (Trousseau)	LAPLANE (R.)
à titre personnel	POLONOVSKI (Cl.)
Clinique de pneumo-phtisiologie (Laennec)	BROUET (G.)
à titre personnel	KREIS (B.)
— —	MEYER (A.)
Clinique de rééducation motrice	GROSSIORD (A.)
Electroradiologie	LEDOUX-LEBARD (M.)
—	LEFEBVRE (J.)
Radiologie médicale	DESGREZ (H.)
à titre personnel	FISCHGOLD (H.)
— —	TUBIANA (M.)
— —	CHERIGIE (E.)
Clinique de rhumatologie médicale et sociale (Cochin)	DELBARRE (F.)
Clinique rhumatologique (Lariboisière)	SÈZE (S. de)
Clinique toxicologique (Fernand-Widal)	GAULTIER (M.)

2° CHIRURGIE

Anesthésiologie . . . . . VOURC'H (G.)

Pathologie chirurgicale . . . . . LAURENCE (G.)
— — . . . . . KUSS (R.)
— — . . . . . N...
à titre personnel . . . . . RAMADIER (J.)

Physiologie et pathologie obstétricales . . . . . MORIN (P.)

Technique chirurgicale et chirurgie expérimentale . . . . . MONSAINGEON (A.)

Chaires de Cliniques :

Clinique carcinologique (Gustave-Roussy) . . . . . DENOIX (P.)

Clinique carcinologique chirurgicale (Necker) . . . . . REDON (H.)
à titre personnel . . . . . BRÉHANT (J.)

Cliniques chirurgicales
- Beaujon . . . . . LORTAT-JACOB (J.-L.)
- — . . . . . BAUMANN (J.)
- Cochin . . . . . LÉGER (L.)
- Hôtel-Dieu . . . . . PATEL (J.)
- Saint-Antoine . . . . . GOSSET (J.)
- Salpêtrière . . . . . SICARD (A.)
- Tenon . . . . . OLIVIER (Cl.)

Clinique thérapeutique chirurgicale (Vaugirard) . . . . . ROUX (M.)

Séméiologie et clinique chirurgicales (Broussais) . . . . . POILLEUX (F.)
— — — (Saint-Louis) . . . . . DEBEYRE (J.)

Clinique chirurgicale orthopédique et traumatologique (Cochin) . . . . . MERLE d'AUBIGNÉ (R.)
— — — — (Foch) . . . . . PADOVANI (P.)
— — — — (Beaujon) . . . . . CAUCHOIX (J.)

Clinique traumatologique et orthopédique (Raymond-Poincaré) . . . . . JUDET (R.)

Clinique de chirurgie infantile et orthopédique (Enfants-Malades) . . . . . FÈVRE (M.)
à titre personnel . . . . . CHIGOT (P.-L.)

Clinique de chirurgie cardio-vasculaire (Broussais) . . . . . DUBOST (Ch.)

Clinique de chirurgie thoracique (Laennec) . . . . . MATHEY (J.)
à titre personnel . . . . . GAUDART D'ALLAINES (Cl. de)

Clinique chirurgicale et gynécologique (Broca) . . . . . HUGUIER (J.)

Clinique obstétricale (Baudelocque) . . . . . LEPAGE (F.)
— — (Saint-Antoine) . . . . . MERGER (R.)

Clinique obstétricale et gynécologique (Port-Royal) . . . . . VARANGOT (J.)

Clinique de neuro-chirurgie (Pitié) . . . . . DAVID (M.)
à titre personnel . . . . . LEBEAU (J.)

Clinique ophtalmologique (Cochin) . . . . . BRÉGEAT (P.)
— — (Hôtel-Dieu) . . . . . OFFRET (G.)

Clinique oto-rhino-laryngologique (Lariboisière) . . . . . AUBRY (M.)

Clinique stomatologique (Salpêtrière) . . . . . CERNEA (P.)

Clinique urologique (Cochin) . . . . . ABOULKER (P.)
— — (Necker) . . . . . COUVELAIRE (R.)

C. — PROFESSEURS SANS CHAIRE

	MM.
Anatomie	GILLOT (Cl.)
Anatomie pathologique	GOUYGOU (Ch.)
Bactériologie	CHRISTOL (D.)
Bactériologie	LE MINOR (L.)
Biochimie médicale	CARTIER (P.) GONNARD (P.) NORDMANN (J.)
Chirurgie	CERBONNET (G.)
Hématologie	BESSIS (M.) BILSKI-PASQUIER (B.)
Hygiène	BLANCHER (G.) CORRE-HURST (Mme L.)
Médecine légale	CECCAL P.) HADENGUE (A.) FOURNIER (E.)

	MM.
Médecine générale	AUSSANNAIRE (M.)
Maladies infectieuses	DUPONT (V.)
Neuro-psychiatrie	TARDIEU (G.)
Pédiatrie	ROSSIER (A.)
Physique médicale	COURSAGET (J.) GREMY (F.) PELLERIN (P.)
Physiologie	DURAND (J.) GIRARD (Fr.) HUGELIN (A.)
Stomatologie	CHAPUT (Mme A.)
Pharmacologie	SCHMITT (H.)

D. — PROFESSEURS DÉTACHÉS DANS LES UNIVERSITÉS ÉTRANGÈRES

	MM.
Pathologie chirurgicale	RUDLER (J.) Pr. s. ch.

E. — PROFESSEURS ASSOCIÉS

Hormonologie	MORICARD (R.)
Statistique médicale et épidémiologie	SCHWARTZ (D.)
Néphrologie	MAXWELL (M.)

Secrétaire général de la Faculté	M. LENA (J.)
Conseiller administratif	Mlle CHAINTREUIL (G.)
Conservateur en Chef de la Bibliothèque, Conservateur du Musée d'Histoire de la Médecine	M. le Docteur HAHN (A.)
Conservateurs	Mme FORGET (F.), Mlles DUMAITRE (P.), LAURENT (H.), LE NOIR (G.)
Bibliothécaires	Mmes CONTET (J.), Mlles DUROZOY (M.-F.), ROBERGE (D.), LE QUANG LINH (G.), REUGE (M.)

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A mes Parents.

Qui furent pour moi un exemple de devoir et de travail.

A mon Mari, à mon Fils

Je ne saurais les séparer dans l'affection que j'ai pour eux.

A mes Beaux-Parents.

Avec mes vifs sentiments de gratitude.

A tous les miens.

A Monsieur le Professeur Jacques DELARUE.

Professeur de Cytologie, d'Anatomie Pathologique à la Faculté de Médecine de Paris.

Chef du Service d'Anatomie Pathologique de l'Hôtel-Dieu.

Membre de l'Académie de Médecine.

Officier de la Légion d'Honneur.

En témoignage de notre respectueuse reconnaissance pour l'accueil chaleureux qu'il nous a réservé dans son laboratoire d'Anatomie Pathologique de la Faculté de Médecine.

A Monsieur le Professeur Louis ORCEL.

Chef de Service du Laboratoire d'Anatomie Pathologique du CHU. Saint-Antoine.

Qui a bien voulu accepter la présidence de cette thèse.

Il nous a guidé patiemment tout au long de ce travail.

Qu'il trouve ici le témoignage de notre admiration, de notre fidèle attachement, et l'expression de nos remerciements pour la sollicitude dont il a toujours fait preuve à notre égard.

A Monsieur le Professeur Agrégé G. DUHAMEL.

Il a bien voulu nous conseiller dans l'élaboration de ce travail.

Qu'il nous permette de lui adresser nos sincères remerciements et notre profonde reconnaissance.

A Monsieur le Professeur Agrégé F. POTET.

Nous voulons le remercier de sa constante amabilité à notre égard.

Nous lui exprimons ici notre gratitude.

A Monsieur le Docteur ROLAND.

Chef de Travaux.

Qui nous a fait bénéficier de ses connaissances anatomo-pathologiques.

En témoignage de ma vive reconnaissance.

A nos Maîtres d'Externat :

I965 - Monsieur le Docteur ROUQUES.

I966 - Monsieur le Professeur VERNE †

I967 - Monsieur le Professeur PERRAULT.

A tous nos Maîtres

de la Faculté de Médecine de Paris.

INTRODUCTION ET GENERALITES

La grande affinité du bacille tuberculeux pour le système réticulo-endothélial et la fréquence des localisations hépatiques, spléniques et médullaires de la maladie engendrent fréquemment des modifications minimes de la numération - formule sanguine. Toutefois, il est rare d'observer des syndromes hématologiques majeurs.

MEDD et HAYHOE (38) les avaient classés en trois grands groupes :

- les myélosclérоses avec anémie leuco-érythroblastique,
- les réactions leucémoïdes
- les pancytopénies périphériques.

A propos de deux cas, observés récemment dans le service de Monsieur le Professeur ANDRE, puis dans le service d'Anatomie Pathologique de Monsieur le Professeur ORCEL, nous nous proposons d'étudier une forme particulière de tuberculose dite "aréactive".

Cette tuberculose se caractérise cliniquement par un tableau de septicémie rapidement mortelle proche de la typhobacillose. Cependant, elle s'en différencie sur le plan histologique par la présence de lésions caséo-exsudatives pures sans réaction productive qui s'opposent aux caractères plus polymorphes de la typho-bacillose, laquelle associe des lésions de type caséo-folliculaire, et caséeux pur.

Cette absence d'évolution vers une réaction tuberculeuse subaiguë marquée par la prolifération de cellules épithélioïdes ou géantes, avec une évolution toujours mortelle quelle que soit la thérapeutique, définit cette forme particulière de tuberculose qui a été décrite par les auteurs allemands, sous le terme de "tuberculose aréactive".

En outre, cette tuberculose présente fréquemment des altérations importantes de la numération et de la formule sanguine: leucopénie, pancytopénie, plus rarement pseudo-leucose.

Cliniquement, les deux observations personnelles étudiées, groupaient un syndrome de type leucosique avec une pancytopénie. Cependant, lors de la vérification nécropsique, seule une tuberculose des organes hématopoïétiques a pu être retrouvée.

Toutefois, la chronologie des symptômes permet de préjuger dans le premier cas (Monsieur René CH...) de la précession de la tuberculose sur la leucose. Il est plus difficile de reconstituer cette évolution dans le second (Madame B...) où l'atteinte tuberculeuse paraît se greffer sur une leucose pré-existante.

Cette forme particulière de tuberculose a un intérêt double, dogmatique et physio-pathologique, sa pathogénie n'étant que très imparfaitement connue et encore discutée.
De plus, la possibilité d'une action thérapeutique salvatrice devant des tableaux cliniques évocateurs d'une hémopathie maligne, fait de la connaissance de ces troubles un problème d'un intérêt pratique primordial.

Après avoir envisagé l'historique du sujet, exposé les observations personnelles, les cas relevés dans la littérature seront résumés en un tableau. Ensuite, nous tenterons de tracer un cadre aussi complet que possible de la maladie en envisageant les signes cliniques, hématologiques et anatomo-pathologiques,

puis nous rappellerons les diverses hypothèses envisagées pour expliquer de telles formes de tuberculose.

Enfin, nous discuterons l'existence des tuberculoses avec syndrome leucosique, qui pour certains, ne représentent que l'association d'une leucose débutante et d'une tuberculose. En effet les rapports entre la tuberculose et les manifestations sanguines sont difficiles à mettre en évidence, car :

I - Les lésions hématologiques sont très polymorphes.

2 - La tuberculose est rarement prouvée au cours de l'évolution de la maladie.

Nos deux observations personnelles n'échappent pas à ce problème.

Un premier point paraît important à préciser. La typhobacillose décrite par LANDOUZY (32) en I886 et la tuberculose aréactive doivent être différenciées.

C'est en I9I4 que REICHE publia la première observation de septicémie tuberculeuse aiguë. Il s'agissait d'une femme de I8 ans qui mourut au 32e jour de la maladie après avoir présenté des signes d'infection aiguë. Lors de la vérification, l'examen histologique révèla la présence de zones nécrotiques contenant de nombreux bacilles de Koch, dans le foie, la rate, le myocarde. Il intitula son mémoire "Sepsis tuberculosa acutissima ou typhobacillose de LANDOUZY (32)". Cette synonymie abusive découlait d'une erreur d'interprétation de la maladie de LANDOUZY (32) sur laquelle ARENDS (2), POTVILIEGE (47), LEFEBVRE (34) ont insisté. Confusion qui paraît encore persister dans l'esprit des auteurs allemands. Or LANDOUZY (32) précise que la typhobacillose, expression majeure de la primo-infection tuberculeuse, s'observe principalement dans l'enfance et l'adolescence, alors que tous les auteurs estiment que la septicémie tuberculeuse gravissime est une maladie de l'âge mûr frappant en général les sujets de plus

de quarante ans. De plus, LANDOUZY (32) insiste sur le fait que la typhobacillose guérit dans pratiquement tous les cas. Or, dans la tuberculose anéactive, l'évolution est presque toujours mortelle.

Donc, la septicémie tuberculeuse gravissime est une tuberculose hématogène de l'adulte, avec des altérations fréquentes et sévères de la formule sanguine.

En I888 déjà ASKANAZY (3) décrivait l'observation anatomo-clinique d'un cas de tuberculose ganglionnaire à évolution aiguë, s'accompagnant d'un état pseudo-leucosique. Il fut suivi par COLEY et EWING (30) en I9IO. Mais c'est KRUMBHAAR (30) qui en I926 introduit le terme de réaction leucémoïde.

Enfin, CHEVALLIER (I4) en I954 précise que le terme de tuberculose aiguë pseudo-leucosique ne doit être réservé que dans les cas où la formule blanche est leucosiforme.

oOo

OBSERVATIONS PERSONNELLES

OBS. N° I - René CH... 75 ans -

Hospitalisé en I968 à l'hôpital du vieux Saint-Ouen.

Depuis 6 mois environ, il se plaignait d'une fatigue inhabituelle, d'une dyspnée, avec sa température persistante entre 37°5 et 38°.

L'interrogatoire ne recueille aucune notion susceptible d'en éclairer l'étiologie. On note cependant :

- un zona en I964
- une intervention pour maladie de DUPUYTREN en I967.
- Des crises de rhumatismes traitées par de la Butazolidine.
- La prise de Collusulfamides pour des maux de gorge.

A l'examen on retrouve :

- une pâleur des teguments
- une glossite accompagnée de petits éléments pétéchiaux autour de l'orifice buccal,
- une insuffisance ventriculaire gauche associée à des troubles de la repolarisation à l'électro-cardiogramme.
- Il n'y a pas d'hépatomégalie, les aires ganglionnaires sont libres.

Une numération - formule sanguine pratiquée le I4 mai I968 révèle une anémie hyperchrome, une leucopénie et une chute du taux des plaquettes.

Devant :

- le fébricule
- l'absence d'hypertrophie ganglionnaire et de splénomégalie,
- l'anémie hyperchrome et les petites altérations de la série granulocytaire, on conclut à une anémie de BIERMER.

Un traitement comprenant de la vitamine B I2, de l'extrait de foie, du Fumafer est alors entrepris.

On note une crise réticulocytaire. Cependant des N.F.S. pratiquées le 3I mai I968 et au cours des mois de juin et juillet, ne montrent pas d'amélioration notable. Il apparaît même des cellules jeunes dans le sang circulant. De plus la pâleur, l'asthénie, l'amaigrissement persistent. Monsieur René CH... est alors adressé au service de Monsieur le Professeur ANDRE.

A son entrée, le 3I juillet I968, on retrouve :

- une pâleur modérée
- une asthénie
- une légère hépatomégalie sans splénomégalie.

Les examens pulmonaires, cardiaques, neurologiques ne révèlent aucune anomalie. Le Ier août I968, il existe une pancytopénie ; de plus le myélogramme est pauvre et comporte des noyaux isolés et des cellules non identifiées.
On recherche alors une autre étiologie que le BIERMER et l'on évoque soit une aplasie médullaire, soit un cancer métastatique, d'autant plus que le malade se plaint depuis quelques semaines de troubles urinaires.

Le 4 août I968, une biopsie de moëlle (Professeur DUHAMEL) montre une moëlle très pauvre où prédominent les vacuoles graisseuses. Dans les interstices de ces vacuoles on observe cependant d'assez bons îlots d'érythroblastes et, surtout, des groupes de myélocytes et de cellules réticulaires. Les mégacaryocytes sont présents. La charpente de la moëlle n'est pas modifiée. Les lamelles osseuses sont grêles.

Le I3 août I968, s'installe un état infectieux comportant :

- une fièvre oscillant entre 39° et 40°
- une nuque raide, (mais une ponction lombaire pratiquée ne montre aucun germe).

Un traitement antibiotique est alors entrepris par voie veineuse. Il associe :

- du Keflin ... 5 g.
- de la Colimycine ..... 5 millions, auxquels on ajoute de l'hémisuccinate d'hydro-cortisone : 300 mg.

L'état général ne s'améliore pas bien que la température tombe à 37° C. Décès le I6 août I968 dans un tableau hémorragique.

En résumé :

Il s'agit d'un homme de 75 ans hospitalisé pour une anémie de type BIERMER rebelle au traitement.
Au cours de son hospitalisation, apparition de cellules jeunes dans le sang. Très rapidement l'état général s'altère, un tableau septicémique s'installe. Décès.

La vérification nécropsique a été pratiquée le I7 août I968, 8 heures après la mort.

MACROSCOPIE :

Le péritoine contient 2,5 litres d'ascite trouble. La séreuse et ses mésos sont recouverts par place d'un enduit fibrineux.

Foie : I,600 kg

Aspect non homogène de la surface du foie, sur la tranche de section alternance de plages jaunâtres, molles évoquant une stéatose, et de plages congestives.

Rate : 250 g.

A la coupe, présence de granulations blanchâtres disséminées dans toute la pulpe.

Pancréas
Duodénum,
Estomac
Axe spléno-portal
} Normaux.

Importance diverticulose colique à prédominance sigmoïdienne.

Reins
Uretères
Surrénales
} Normaux.

La vessie a une muqueuse congestive.

La prostate est bosselée avec un nodule plus dur entouré de suffusions hémorragiques.

Dans le thorax :

Adhérences pleurales difficilement clivables à droite, épanchement pleural à gauche.

Les poumons sont congestifs et très oedémateux avec des lésions d'emphysème marginal. Le lobe supérieur du poumon droit est le siège d'un infarctus.

Présence d'un petit nodule blanchâtre enchassé dans le parenchyme au niveau du lobe inférieur du poumon gauche.

Coeur : 550 g.

Les coronaires sont modérément athéromateuses. Le myocarde est pâle, mou. Il existe un léger degré de dilatation cavitaire. Ces lésions témoignent d'une insuffisance cardiaque globale.

Pharynx
Larynx
Langue
Thyroïde. normaux

HISTOLOGIE :

Foie : il apparaît criblé de nombreuses plages nécrotiques éosinophiles, arrondies de taille variable mais généralement très petites. Elles sont disséminées irrégulièrement dans les lobules hépatiques, parfois contre un espace porte, d'autres fois dans la zone intermédiaire ; les régions sus-hépatiques étant plus respectées.

Dans ces plages nécrotiques persistent quelques débris nucléaires, plus nombreux en périphérie. Certaines de ces formations sont entourées de quelques éléments lympho-plasmocytaires ou histiocytaires, d'autres ont suscité à leur contact une ébauche de sclérose ou une très discrète métamorphose épithélioïde.

L'aspect est celui de granulations miliaires exsudatives jeunes.

Le reste du parenchyme est en mauvais état de conservation. On note quelques vésicules de stéatose et de nombreuses éosinophiles dispersées dans les travées, à noyaux pycnotiques répondant à des nécroses monocellulaires des hépatocytes.

Rate : présence d'une série de granulations tuberculeuses caséifiées, très jeunes, généralement plus larges et confluentes que dans le foie. La réaction productive est négligeable.

La pulpe est congestive avec des phénomènes de métaplasie myéloïde comportant quelques éléments mégacaryocitaire.

Poumons : ils sont le siège d'un infarctus de petite taille. D'autre part il existe quelques formations scléreuses très fortement anthracosiques. La coloration de Ziehl n'a pas montré la présence de bacille de Koch. Ces lésions peuvent cependant correspondre à des lésions de tuberculose ancienne du fait des lésions hépato-spléniques. Mais aucun argument histologique ne permet de l'affirmer.

Moëlle : La moëlle étudiée sur un prélèvement de sternum décalcifié, parait riche avec de très larges plages d'érythroblastes et de myélocytes. En d'assez nombreux points on observe des petits foyers de nécrose, arrondis ou ovalaires, avec pycnose nucléaire à la périphérie. Pas de cellules géantes. Le réseau de réticuline est augmenté au pourtour des zones de nécrose. Il n'y a pas de fibrose.

Prostate : adénocarcinome tubulo-acineux prenant un aspect papillaire par endroit. Le stroma conjonctivo-musculaire lisse est conservé dans certaines zones et il est le siège d'un infiltrat inflammatoire lympho-plasmocytaire.

oOo

RESUME DE L'OBSERVATION :

Homme de 75 ans pour lequel les diagnostics d'anémie de BIERMER et de leucose ont été successivement envisagés. Décès dans un tableau septicémique après 6 mois d'évolution.

La vérification nécropsique a mis en évidence une tuberculose des organes hématopoïétiques, aiguë ; avec des lésions purement nécrotiques, et un adénocarcinome prostatique.

Il n'y avait pas de ganglions profonds et pas d'infiltrats leucémiques dans les viscères.

oOo

OBSERVATION N° 2 - Madame Eugénie B... 82 ans.

Femme de 82 ans anorexique et asthénique depuis I966. Une pâleur progressive amène à découvrir des désordres hématologiques très nets en juin I967.

La malade est alors hospitalisée dans le service de Monsieur le Professeur ANDRE du 20 au 3I juillet I96I.

L'interrogatoire révèle une hystérectomie en I9I8 pour fausses couches. Pas d'autres antécédents notables.

A l'examen clinique, la pâleur est manifeste :

- l'auscultation pulmonaire et cardiaque est normale,
- pas de troubles neurologiques,
- pas d'hépato-splénomégalie,
- pas de purpura,
- présence de quelques petites adénopathies inguinales, mobiles et non douloureuses.

La numération formule sanguine est la suivante :

- globules rouges I.950.000
- globules blancs 3.I00 avec 8I % de lymphocytes,
- plaquettes 70.000.

La moëlle est pauvre avec une lignée myéloïde rare : I6 % de myéloblastes, I promyélocyte, et une lignée leucoblastiques importantes : 40 % de leucoblastes très indifférenciés.

Par ailleurs, l'électrophorèse est normale.

Au total, on porte le diagnostic de leucose aiguë lymphoblastique, et la malade est traitée par transfusions, Purithénol et Cortancyl à doses modérées. Elle sort de l'hôpital.

Deuxième hospitalisation de septembre I967 à octobre I967 devant l'aggravation subite de l'état général. La malade est très asthénique, la température s'est élevée en plateau à 39°.

L'examen clinique permet de mettre en évidence :

- un subictère conjonctival
- des nodules sous-cutanés siègeant sur les membres, chauds, douloureux et prenant rapidement un aspect purpurique. Pas de signes muqueux.
- Pas d'hépato-splénomégalie
- quelques ganglions inguinaux et axillaires.

Les troubles hématologiques de la numération sont toujours très importants. Présence d'une pancytopénie majeure :

- 2.000.000 de globules rouges
- 900 globules blancs avec 26 % de polynucléaires
- 60.000 plaquettes.

Le médullogramme confirme une prolifération de cellules lymphoblastiques très indifférenciées. Certaines formes avec un cytoplasme très basophile évoquent même la série plasmocytaire.

L'intensité de cette prolifération maligne médullaire contraste avec l'absence de cellules anormales dans le sang qui est seulement pancytopénique.

C'est en fonction de cet aspect localisé à la moëlle de la prolifération que l'on prescrit un traitement par l'Endoxan associé à des transfusions et des corticoïdes.

Troisième hospitalisation en avril I968

La température est de nouveau à 39°. Amaigrissement de 5 kg. depuis sa dernière hospitalisation. Enfin un purpura généralisé et des épistaxies sont apparus, accompagnés d'un volumineux escharre du bord interne du bras gauche.

Pas d'hépato-splénomégalie. Les aires ganglionnaires sont libres.

La numération est la suivante :

- globules rouges I.920.000
- globules blancs I.700
  - ° Polynucléaires 40 %
  - ° Lymphocytes 44 %
  - ° Monocytes 4 %
  - ° Métamyélocytes 7 %
  - ° Myélocytes 5 %.

La recherche des agglutinines anti-érythrocytaires, anti-plaquettaires, et anti-leucocytaires est négative.
Myélogramme : envahissement de la moëlle par des cellules atypiques d'aspect histiocytaire, à grands noyaux nucléolés ou par des cellules à noyaux relativement grands, excentrés, nucléolés, à cytoplasme soit clair, soit grumeleux.

Le 4 mai I968, apparition d'un syndrome hémorragique (le taux des plaquettes était alors inférieur à I.000. Décès dans un tableau septicémique.

La vérification nécropsique à été pratiquée le II mai I968 à I0 heures, 20 heures après la mort.

A l'ouverture de la cavité abdominale présence de quelques adhérences péritonéales.

Foie : I,450 kg.

Sa surface est lisse brun sombre. A la coupe, pas de lésions macroscopiques visibles.

Les voies biliaires sont perméables. Pas d'anomalie macroscopique de la vésicule biliaire.

Rate : I80 g. La pulpe est rouge sombre, ferme à la palpation.

La veine splénique et le système porte : sont perméables sur tout leur trajet.

Le pancréas est le siège d'une régression adipeuse marquée.

Estomac et duodénum : ils ne contiennent pas de sang, pas d'ulcération, pas de tumeur macroscopique.

Intestin et colon : ne contiennent pas de sang ; pas d'anomalies macroscopiques de la muqueuse.

Reins droit et gauche : la surface rénale est granuleuse. A la coupe, la corticale paraît amincie. Les cavités excrétrices sont dilatées et congestives. Cet aspect évoque une pyélonéphrite chronique.

Uretères : dilatation modérée, bilatérale.

Les surrénales droite et gauche : ont subi l'autolyse cadavérique.

Vessie : quelques petites ulcérations dans le fond vésical. Elles sont probablement dues à des lésions de sondage.

Rectum : pas d'anomalie macroscopique.

Col utérin : pas de lésion visible.

Thorax :

- Pas d'épanchement pleural
- pas de péricardite.

Coeur : 350 g.

Les coronaires sont disséquables sur tout leur trajet. Le coeur est mou. Il existe un leger degré de dilatation cavitaire.

A la coupe : pas de cicatrice d'infarctus visible.

Date	Hématies	Hb g/l	VG	Leucocytes %	Neutrophil. %	Eosinophil. %	Basophiles %	Lymphocyt. %	Mono. Moyens	Monocytes %	Plasmoc.	Réticuloc.	Pro. lympho. %	Lympho. blastes %	Métam. neutroph. %	Myélo. neutro. %	Plaquettes mm3	Autres examens
14. 5. 68	2. 080. 000 Anisocytose Anisochromie Poïkilocytose	7, 80	1, 17	2. 200	22	7	0	39	31	1							150. 000	
31. 5. 68	2. 800. 000	9	1	2. 000	24	5	0	62		3	6							
2. 7. 68	3. 240. 000	9, 50	0, 9	3. 600	50	2	0	37	10	1								VS:143/145/148
31. 7. 68	2. 500. 00	8, 20	1, 04	1. 100	35	1		50			7		3	2	1		210. 000	Electroph. : diminution de l'alb. augment. des glob.
5. 8. 68	2. 250. 000	7, 3		880	45			45			3			1	2	1	10. 000	rech. des agg. anti. L, anti. Pl. anti Eryth.
8. 8. 68	2. 100. 000 Anisocytose Macrocytose	6, 95		1. 200	49			40		5	4	18. 900			2		10. 000	
12. 8. 68	2. 800. 000	8, 90		1. 400	49			35		1	4	61. 600 + 7 éryth. acidoph.			8	3	30. 000	
16. 8. 68	3. 900. 000 Anisocytose Poïkilocytose	10, 35		1. 600 Hypers.	68			9		2	1				13	7	20. 000	

Poumons : droit - 450 g.
gauche - 350 g
L'arbre bronchique est libre.
Pas de thrombose de l'arbre artériel pulmonaire.

A la coupe, pas de lésions en foyer. Présence d'un oedème modéré et diffus.

Trachée
Oesophage pas d'anomalies macroscopiques.

Cou :

Pharynx
Larynx pas d'anomalies macroscopiques.
Thyroïde

En conclusion :

La vérification nécropsique n'a pas retrouvé d'hépatosplénomégalie, d'adénopathies profondes. Il n'y avait pas de lésions viscérales évoquant un infiltrat leucémique, pas de cancer profond terminal.

Le tableau septicémique terminal, favorisé par la pancytopénie est vraisemblablement à point de départ urinaire.

HISTOLOGIE :

Rate : les follicules de Malpighi sont très pauvres en cellules et dépourvus de centres clairs. Les cordons sont très grêles et ne comportent que de rares cellules.
Les sinus sont remplis de lymphe et contiennent de très nombreux macrophages. On note de très nombreuses zones de nécrose éosinophile, de taille variable mais dans l'ensemble peu étendues évoquant du caséum. Après coloration de Ziehl cette nécrose apparaît très riche en bacille de Koch.

Foie : les mêmes zones de nécrose éosinophile parsèment le parenchyme hépatique. Le reste du parenchyme est très congestif avec de nombreux macrophages chargés d'hémosidérine.

Pancréas : il est le siège d'une régression adipeuse et d'une imprégnation ferrique discrète.

Poumons : lésions de nécrose acidophile de très petite taille disséminées dans un parenchyme atteint de pneumonie réticulée atrophique. La coloration de Ziehl est également positive à leur niveau.

Moëlle : (étude sur un fragment de sternum décalcifié). Elle est pauvre avec de nombreuses vacuoles graisseuses. Les cellules qui la composent sont presque toutes les leucoblastes à noyau clair et peu volumineux avec un nucléole. Assez nombreux plasmocytes. Rares cellules érythroblastiques.

La charpente de la moëlle est conservée. Les artères ont une paroi un peu épaisse. En un ou deux points, il existe peut-être une plage limitée de nécrose.

Donc tuberculose aiguë de type granulique avec déterminations hépato-spléniques et pulmonaires, faites des lésions purement exsudatives sans cellules épithélioïdes ou géantes. De plus, il existe des lésions d'aplasie avec infiltration leucoblastique résiduelle.

oOo

EN RESUME :

Il s'agit d'une leucose lymphoblastique avec des cellules particulièrement indifférenciées, dont l'évolution a été remarquable car le passage sanguin des cellules anormales a été faible, réalisant au début l'aspect d'une pancytopénie périphérique isolée.

A la vérification présence de nécrose à foyers multiples dont l'origine tuberculeuse a été prouvée par la présence de Bacille de Koch à la coloration de Ziehl.

oOo

REVUE DE LA LITTERATURE

Des observations de tuberculose hépato-splénique avec pseudo-leucose ont été publiées depuis I9I0. Mais dans les deux tableaux suivants ne seront retenus que les cas parus depuis I950. Car auparavant la biopsie médullaire n'était pas de pratique courante et l'exploration de la maladie était donc imparfaite.

L'étude de la confrontation bibliographique montre, que si le tableau clinique et les lésions anatomo-pathologiques sont sensiblement identiques dans toutes les observations, il n'en est pas de même pour le tableau hématologique.

Dans le sang

L'anémie et la thrombopénie sont constantes, mais le taux des leucocytes est variable : Leucopénie importante (600 globules blancs) dans le cas de ZYLBERSZAC (56) ; hyperleucocytose (368.000 globules blancs) dans le cas I de CHEVALLIER (I4).

La leucopénie et l'hyperleucocytose pouvant se succéder dans le temps chez un même malade.

Dans la moëlle

Le diagnostic de leucémie est assuré par la biopsie de moëlle qui montre une proportion élevée de cellules blastiques, toutefois de grandes variations sont observées.

La plus fréquente est une érythroblastose importante, mais d'autres auteurs ont observé des moëlles pauvres ou riches sans orientation précise.

Dans tous les cas la relation avec la tuberculose a toujours été difficile puisqu'elle n'a jamais été faite du vivant du malade, laissant ouvert le problème avec les relations hématologiques.

oOo

CLINIQUE ET HEMATOLOGIE

A la lumière des cas de tuberculose hépatosplénique avec syndrome pseudo-leucosique publiés dans la littérature, l'état actuel des connaissances tant clinique, qu'hématologique, qu'anatomo-pathologique peut être précisé.

Une première remarque s'impose. La tuberculose aréactive est une affection rare. JACOBOWICZ (28) précisait qu'à Zurich de I929 à I934, 232 cas de tuberculose milaire avaient été autopsiés contre un seul cas de tuberculose aiguë gravissime. De même, HEGLER (26) fait remarquer qu'à Hambourg sur I7.923 autopsies on avait trouvé un cas douteux et un cas certain. Et toutes les tuberculoses aréactives ne sont pas associées à des syndromes leucosiques.

D'autre part pour tous les cas publiés dans la littérature, le diagnostic a toujours été porté après le décès du malade, lors de la vérification. Compte tenu du fait que tous les malades décédés avec le diagnostic de leucose ne sont pas nécropsiés, il semble difficile d'établir la fréquence exacte d'un tel syndrome. On doit aussi compter avec les évolutions rapides de l'affection (une à deux semaines parfois)) évolution si rapide qu'elle n'a pas toujours laissé le temps matériel aux médecins de poursuivre leurs investigations et de poser leur diagnostic.

Enfin certains cas reconnus ont pu ne pas faire l'objet d'une publication.

Donc ces tuberculoses avec syndromes leucosiques semblent très rares, mais elles débordent vraisemblablement le cadre des observations relevées dans la littérature.

Conditions d'apparitions

I - Age : l'âge moyen des malades étudiés était de 55 ans. La tuberculose hépato-splénique avec syndrome leucosique est donc une maladie de la seconde moitié de la vie. Des cas de pancytopénies tuberculeuses ont été décrits chez le nourrisson mais il n'y a jamais eu d'association avec un sang leucémique.

2 - Sexe : sur les I2 cas envisagés, cinq étaient des femmes, sept des hommes. La maladie atteint donc un peu plus fréquemment les hommes que les femmes.

3 - Répartition géographique : il est impossible de parler d'une prédisposition raciale. Aucune répartition géographique précise n'est décelable. Deux continents sont représentés dans cette étude. De l'importance de leur représentation on ne saurait tirer un enseignement quelconque. Cette constatation est d'autant plus curieuse que la tuberculose revêt des aspects particuliers selon les races : la tuberculose de l'Africain se manifeste autrement que la tuberculose du Métropolitain.

3 - Antécédents tuberculeux : Dans un cas seulement (celui de GARDNER (25)) des antécédents tuberculeux étaient connus. Un seul de ces sujets présentait lors de la vérification nécropsique des lésions tuberculeuses anciennes. De tels syndromes ne semblent donc pas dus au réveil d'une tuberculose de l'enfance ou de l'adolescence. Ils paraissent plutôt le fait d'une première atteinte.

Date de l'examen	Hématies	HTC	Hb	V.G	Leucocytes	Poly neutro	Poly Eosino	Poly Baso	Mono. cytes	Grds Lymph.	Petits Lymph.	Méta-Myélo.	Lymph.	Lymph. blastes	Plaquettes	Observations
13.7.67	1.950.000	19	6,5	3.100	3.100	6				82	2	2	1	1	70.000	Réticulocytes 3,4%
24.7.67	2.600.000	28	9,5	2.200	2.200	39			1	64	4÷1			1	70.000	Anisocytose, macrocytose
9.8.67	2.850.000	31	9,5		2.400	13				68	17			2	80.000	Anisocytose, réticulocytes 1%
20.9.67	2.000.000	20	6,7		900	26	4		2	60		8			60.000	2 érythro-acide
29.9.67	3.400.000	33	9,9		1.000	54			1	36					40.000	Aspect lymphoïde
3.10.67	3.500.000	34	20,1		1.200	27			3	49	11	1	1	3	70.000	1 promyélo, 3 lympho-plasmocytes
13.10.67	4.100.000	41	11,7		1.500	62			1	33	3				50.000	1 lympho-plasmocytes, 2 érythro-acide
2.11.67	3.750.000	36,5	10;6		1.400	56	2		1		36	2				
14.11.67	3.390.000	37	9,9	0,91	1.600	42	2	0	8	8	40				80.000	
5.12.67	3.010.000	36	9,6	0,97	1.500	19	5	0	8	8	60				80.000	
19.12.67	3.260.000	38	10,3	0,98	1.500	26	4	1	8	8	53				120.000	
4.1.68	2.820.000	33	8,4	0,91	2.300	38	1	0	4	11	46				60.000	
11.1.68	2.410.000	28	6,6	0,84	900	Lame désertique									100.000	Anisocytose
5.2.68	2.940.000	30	7,4	0,77	1.100										50.000	
22.2.68	3.820.000	38	10,3	0,82	1.000										80.000	
11.3.68	2.880.000	30	7,4	0,83	1.600										70.000	
27.3.68	2.360.000	25	5,6	0,87	400										80.000	
9.4.68	1.860.000	17	6,2	0,87	1.000											
22.4.68	2.250.000	21	5,6	0,81	1.100											
30.4.68	2.350.000	20,5	6,4	180	180										< 10.000	
3.5.68	2.850.000	28,5	9,1		220										< 10.000	

4 - Signes révélateurs et symptomatologie clinique : La maladie évolue toujours en deux temps. La première période s'échelonne en général sur cinq à six mois, un an au maximum. Une fatigue vague, une anorexie, quelques malaises digestifs sont les premiers troubles éprouvés par le malade. Parfois il existe un léger fébricule vespéral qui peut permettre d'orienter le diagnostic vers la tuberculose.

Au cours de la deuxième période qui ne dépasse guère quatre mois, la maladie prend une forme aiguë d'allure septicémique. La température oscille entre 39° et 40°, la pâleur est constante, le purpura cutané, les pétéchies, les hématomes aux points de piqûres sont fréquents. Des éruptions polymorphes peuvent survenir. L'amaigrissement s'accentue.

L'examen clinique révèle :

- très rarement un ictère
- le plus souvent des adénopathies cervico-axillaires ou inguinales, de taille modérée et indolores, une splénomégalie qui est en général peu importante.

Il faut signaler cependant que dans certains cas les adénopathies et la splénomégalie sont totalement absentes.

Le foie n'est habituellement pas augmenté de volume.

Le décès survient rapidement. Il est le fait d'une cachexie intense, d'une crise de dyspnée avec suffocation.

Un fait curieux a été souligné par LEFEBVRE (33) et par POTVILIEGE (48); dans cette affection où la généralisation des lésions témoigne d'une dissémination du bacille tuberculeux par voie sanguine ou lymphatique, l'atteinte méningée est exceptionnelle. Ce fait distingue très nettement la septicémie tuberculeuse gravissime de la tuberculose miliaire classique.

Signes hématologiques :

Les signes hématologiques peuvent également se découper en deux tableaux.

Les premières modifications sanguines observées évoquent pour certains malades l'anémie de BIERMER.

En effet on retrouve :

- une anémie hyperchrome avec mégalocytose et anisocytose,
- une légère leucopénie accompagnée de neutropénie. Les noyaux de la série granuleuse paraissent hypersegmentés.

Ces sujets sont souvent traités par les extraits de foie, le Fumafer et la vitamine B I2. Cette dernière pouvant d'ailleurs entraîner une crise réticulocytaire.

Dans tous les autres cas la tendance anémique, normochrome, et leucopéniante est banale, associée parfois à une lympho-mononucléose transitoire. Le taux des réticulocytes et des hématies nucléées est modéré.

Ce n'est que tardivement au deuxième stade de la maladie que la pancytopénie est constituée et que peuvent apparaître des cellules anormales dans le sang.

Toutes les images de leucémie sont susceptibles d'être réalisées : lymphoblastiques, paramyéloblastiques myéloïdes, cette forme semble d'ailleurs la plus fréquemment rencontrée.

Quelque soit la variété, un fait est constant : la présence en plus ou moins grand nombre de cellules immatures de la lignée blanche dans le sang. Ainsi dans le cas n° 3 de CHEVALLIER. Il y a 66 % de cellules jeunes pour I5 % de polynucléaires neutrophiles et I9 % de lymphocytes.

CHEVALLIER et CHRISTOL (I4) ont décrit des formes dans lesquelles les cellules contenaient des corps d'AUER et où il

existait un hiatus leucemicus. Cependant d'autres auteurs nient cette éventualité et de tels cas ne seraient pour eux que des associations tuberculoses - leucoses aiguës.

Enfin la pancytopénie est constante pendant toute la phase aiguë de la maladie, mais fréquemment quelques jours avant la mort le taux des cellules sanguines remonte. Ce fait a été souligné par SIEGMUND (52).

Le myélogramme revêt lui aussi des aspects différents. Dans certains tableaux, la moëlle est pauvre en granulocytes, les autres lignées paraissant sensiblement normales. Dans d'autres cas décrits par KRUMBHAAR, FITZ et HOGH la moëlle est riche en éléments de la série rouge et de la série granuleuse avec un arrêt de maturation promyélo-myélocytaire, les cellules immatures variant alors de IO % à 50 % selon les cas.

Enfin les deux types de moëlle peuvent se succéder dans le temps au cours de la maladie. DOAN et SABIN (I8) avaient observé ce phénomène expérimentalement. En injectant du bacille de Koch à des lapins, ils avaient noté que chez les animaux qui survivaient, la moëlle était successivement pauvre puis riche. Ce fait a ensuite été confirmé lors de l'évolution de la maladie chez l'homme. Au bout de trois mois, tout se normalisait.

Enfin la crase sanguine est normale en règle générale. Cependant un syndrome hémorragique peut se rencontrer.

Au total, la maladie se présente comme un tableau de leucose aiguë mais atypique, tant pour la clinique (les hémorragies et les lésions buccales des authentiques leucoses font habituellement défaut) que pour l'hématologie.

Toutefois, le diagnostic de tuberculose est rarement évoqué du vivant du malade. BALL, JOULES, PAGEL (4) affirment même qu'il n'est jamais fait. Et selon DUFOURT, les signes cliniques "embarquent définitivement le médecin sur une voie de garage". Il serait cependant important de déceler la tuberculose, car la mise

AUTEURS	AGE	SEXE	ANTECEDENTS TUBERCULEUX	Rech. BK	MODE DE DEBUT	CLINIQUE S. cutanés muq.	CLINIQUE T°	CLINIQUE Rate	CLINIQUE Foie	CLINIQUE Ganglion	Evolution	VERIFICATION Macroscopie	VERIFICATION Histologie
GARDNER 1949	59	♀	adénopathies tubercul. du cou		amaigrissement, fatigue pendant 6 mois	pétéchies	39	+++	-	+	Ictère terminal au bout de 1 mois d'hospitalisation	Ganglions caséeux granulée hépato-splénique	Foyers nécroptiques dans la moëlle pas d'infiltrat leucémique
ARANDS 1950	47	♂	(-)		anémie réfractaire accompagnée de pétéchies et d'épistaxis	ictère	40 frissons	-	-	-	4 mois d'évolution aiguë	Nodule caséeux du poumon gauche	Foyers de nécrose caséeuse pure dans le foie et la rate. Quelques zones de nécrose dans la moëlle
CHEVALLIER 1954 n°1	67	♂	(-)	(-)	fatigue, pâleur anorexie, épistaxis	(-)	40	±	±	+	3 mois 1/2 d'évolution. Décès : asthénie intense.	(-)	Nécroses caséeuses + BK dans le foie la rate, les ganglions, le poumon
n°2	38	♂		(-)	anémie, recherche de BK (-)	(-)	40	+	+			Nodules dures et blancs dans le foie et la rate	Poumons, foie, rate, ganglions; moelle : nécrose caséeuse contenant du BK. Pas de cellules épithéliales ou géantes.
n°3	32	♂	(-)	(-)	fatigue progressive depuis 6 mois. recherche de BK (-)		40	-	-	-	4 mois. Décès lors d'un épisode dyspnéique	granulie tuberculeuse	Poumon, rate, foie : infiltrats caséeux contenant du BK. Pas de cellules épithélioïdes ou géantes
n°4	58	♀	(-)		?	éruption cutanée	40	+	+	+ axillaire	2 mois	(-)	Foie, rate, ganglions : caséum entourée de lymphocytes - Zeihl (+)
ZYLBERSACH	43	♂			amaigrissement, sueurs	pétéchies				+ jugulo-carotidiens	Tuméfaction testiculaire : décès	Ganglions tuberculeux - semi-tub. sur le colon. Abcès froid du testicule foie : nodule tuberc.	Poumon : tub. ancienne. Foie, rate, caséeu- + Ziehl (+). Ganglions mésentériques : tub. ancienne. Reins : infarctus récent
J. BERNARD 1959	45	♀	(-)		asthénie, anorexie arthralgie	(-)	?	?	?		7 semaines	Foie, rate, ganglions poumon : caséum récent + apex du poumon G : tub. ancienne	Foie, rate, caséum Ziehl (+) pas de cellules épithélioïdes ou géantes
JUSTIN BESANCON, 1964	77	♀	(-)		Pneumopathie aiguë	(-)	39	-	-	-		(-)	Tuberculose hépatique et splénique de type nodulaire accompagnée de nécrose
BETZ et LIEGEOIS 1963	66	♂	(-)	(-)	anorexie, asthénie amaigrissement, toux dyspnée d'effort, tuméfaction du testicule G.			+	+	+++ indolores mobiles	Après apparition d'une ascite et d'un épanchement pleural bilatéral riches en lympho. décès au bout de 2 mois.	Péritonite séro-fibrineuse avec nodules caséeux sur le mésentère. Foie et rate parsemées de nodules gris jaunes, ainsi que dans la surrénale D et le testicule G	Les ganglions : nécrose caséeuse sans réaction gigantо-folliculaire. Foie intiltrats lymphocytaires. + nodules caséeux. Rate, rein, testicules : caséum sans réaction gigango-folliculaire. Moelle : hyperplasiée, mais pas de nécrose.

AUTEURS	Hématies	V. G.	Hb	Plaquettes	Leucocytes	Polynucléaires N	E	Lymphocytes	Monocytes	Réticulocytes	Myélogramme	Cortisone	Autres Traitem.	Diagnostic lors du décès
GARDNER	3. 000. 000.				6. 100	64 % promyélo.		11 % blastes 24 %						
ARENDS	1. 700. 000			25. 000		26 %					Prolifération myéloblastiques importante			Leucose aiguë aleucémique
CHEVALLIER n°1	3. 024. 000 puis 2. 648. 000			132. 000 puis 156. 000	3. 800 puis 368. 000	14 % promyélo.	18 % myélo				Leucoblastose médullaire	100 mg/j		Leucose débutante
n°2	1. 250. 000 mégalocytose 860. 000 Poikilacytose	1, 4	25 %	très rares	4. 700 3. 900	26 %	14 % hémobl.	15 %	45%		Forte réaction mégaloblastique avec prolifération anormale de la série lymphocytaire	200 g/j/12j	100 B_{12}/j	leucémie lymphoblastique
n°3	2. 960. 000 4. 770. 000	1, 20 0, 99		? 90. 000	4. 200 6. 200	15 % 77, 5%	66 % hémobl. 9 métamyélo 18 myélocytes	19 % 3, 5%	15, 5%		Moelle pauvre Moelle riche	100 mg/ j/12 j		
n°4	3. 088. 000	1, 13				91 %	44% myélo 13 métamyélo			0, 5%	Moelle riche			
ZYLBERSZAC	3. 240. 000 2. 400. 000			38. 000	600 5. 000	51% 68% promyélo 2%	1%	45% 28%	2%		Pauvre en éléments nucléés avec forte érythroblastose		Tt	
Jean BEANRRD	1. 200. 000 1. 580. 000	0;83 1, 2			13. 000 14. 400 8. 400 2. 200	76 % 68 %	11% blastes 8 % métamyélo 5 % Myélo.	17% 8 %				+		Leucose aiguë para-myéloblastique
Justin BESANÇON	3. 060. 000			138. 000	6. 200	65 %			30%	5%	Erythro. 21. Promyélo. 4. Myélo. 24. Métamyélo. 9. . Plasmo:3. PN:31. PE:1	Cortancyl	Pénicil. Strepto.	
			Pancytopénie + cellules paramyéloblastiques											
BETZ et LIEGEOIS	2. 000. 000		7, 5%	150. 000	6. 000	16, 5%		83, 5%			riche en lymphocytes mais les lymphoblastes sont absents. aplasie myéloïde et érythrocytaire			Leucémie lymphoïde crypto-leucémique

en oeuvre de la thérapeutique spécifique conditionnerait la survie du patient.

Si l'inoculation au cobaye et la culture sur milieu de LOWENSTEIN donnent généralement un résultat trop tardif pour cette maladie qui évolue en quelques semaines, la cuti est bien souvent négative.

En revanche, le fond d'oeil pour déceler d'éventuels tubercules de BOUCHUT, les biopsies ganglionnaires, hépatiques, spléniques et médullaires permettraient de retrouver des lésions tuberculeuses spécifiques.

Cependant, d'une part la variété de ces signes et la difficulté à faire la preuve de la tuberculose, d'autre part la connaissance actuelle des tuberculoses secondaires aux corticoïdes obligent à faire quelques réserves sur ce tableau très bien dessiné des tuberculoses hématologiques et des relations de cause à effet entre les deux maladies.

oOo

ANATOMIE PATHOLOGIQUE

Dans la tuberculose généralisée aréactive les données anatomo-pathologiques sont fondamentales. En effet jusqu'à maintenant elles, seules permettent le diagnostic.

Données macroscopiques

I - Foyers tuberculeux anciens :

Un fait est remarquable. Sur les I2 cas exposés, un seul comportait un foyer tuberculeux ancien. SIEGMUND (52) avait déjà noté cette particularité et il avait pu conclure "l'apparition d'une tuberculose aréactive est liée dans la majorité des cas à l'acquisition d'une infection primaire tuberculeuse à un âge avancé de la vie chez des sujets n'ayant pas encore eu de contact avec le bacille tuberculeux.

2 - Lésions disséminées de la tuberculose hématogène :

En règle générale les lésions tuberculeuses sont localisées au tronc spléno-portal. La splénomégalie est alors fréquente mais elle est modérée ne dépassant pas 500 à 600 g. Le foie est rarement augmenté de volume et l'aspect de gros foie gras tuberculeux n'est jamais réalisé. Les lésions macroscopiques de la tuberculose aréactive peuvent être visibles ou invisibles.

A - Les lésions invisibles :

Une dégénérescence et une hyperhémie des viscères sont parfois les seules lésions observées. Toutefois dans la rate il peut exister des granulations à la limite de la visibilité, et ces granulations sont fréquemment confondues sur la tranche de section avec les follicules de Malpighi.

B - Lésions visibles :

Ce sont alors des foyers caséeux, jaunâtres de I à 2 cm. de diamètre, disséminés dans le parenchyme. Ces nodules sont différents des nodules blancs grisâtres à peine plus grands qu'une tête d'épingle observés dans la miliaire tuberculeuse.

C - Lésions non spécifiques :

Selon BEITZKE (5), l'examen fait apparaître des différences frappantes entre la miliaire aiguë et la septicémie tuberculeuse gravissime. En effet dans cette dernière, écrit-il, "on observe les signes les plus nets d'une infection septicémique : splénomégalie molle, dégénérescence parenchymateuse des organes internes, souvent saignement de la peau, des muqueuses et des séreuses.

Ainsi, devant l'aspect souvent peu évocateur des lésions macroscopiques, et devant, parfois, l'absence de lésions spécifiques, la nécessité d'une étude histologique scrupuleuse et attentive est évidente.

Données histologiques

La localisation et le nombre des foyers nécrotiques varient d'un malade à l'autre et chez un même malade d'un organe à un autre.

Le foie, la rate, les ganglions sont bien sûr le site de prédilection d'où le nom de tuberculose primitive du système

réticulo-endothélial proposé par FRIEDMAN en I926. Les poumons, la moëlle osseuse, de même que les reins et les surrénales sont plus rarement atteints.

Les lésions rencontrées sont, en règle générale, uniquement nécrotiques sans réaction tissulaire locale. Cette absence de réaction tissulaire locale justifie le nom de tuberculose généralisée aréactive donné à la septicémie tuberculeuse gravissime par SIEGMUND, LEFEBVRE (52) et bien d'autres auteurs.

Ces plages nécrotiques, dépourvues de zones de démarcation, sans couronne de cellules épithélioïdes ou géantes, sont mal définies s'estompant peu à peu. Le parenchyme environnant paraît indifférent au processus de destruction tissulaire.

Cette nécrose est particulière. Elle a un aspect granuleux dû à la présence de nombreux débris nucléaires arrondis, très basophiles. De ce fait les foyers ont une teinte légèrement bleutée qui s'oppose au caséum typique rose vif et homogène. La coloration de Ziehl décèle fréquemment des bacilles de Koch ou des vestiges de bacilles phagocytés par des macrophages. POTVILIEGE insiste sur la rareté des filaments fibrineux dans les plages après coloration de Weigert.

BALL, JOULES, PAGEL (4) qualifient de direct le processus nécrotique dans la septicémie tuberculeuse gravissime. Il se produirait directement au sein du tissu parenchymateux et non dans les exsudats réactionnels. Ils donnent comme argument :

I - La forme arrondie des fragments chromatiniens présents dans la nécrose, qui plaide en faveur d'une origine lymphocytaire, alors qu'ils seraient allongés s'ils provenaient des cellules géantes ou épithélioïdes.

2 - La présence de vestiges d'éléments parenchymateux.

3 - L'absence de fibrine dans la nécrose. Parfois les lésions sont constituées de foyers nécrotiques à caractères moins

tranchés avec ébauche de réaction tissulaire. Mais cette réaction qui est faite essentiellement d'histiocytes et de polynucléaires n'est pas spécifique de la tuberculose. Toutefois des éléments plus spécifiques : cellules épithélioïdes ou cellules géantes, sont parfois présents. Mais ils sont alors en très petit nombre.

Dans quelques cas rares les nodules nécrotiques avec tentative de réaction granulomateuse et des granulomes tuberculeux typiques, associés dans un même organe plaident en faveur de l'opinion de BEITZKE (5), à savoir l'existence d'états intermédiaires entre la septicémie tuberculeuse gravissime et la miliaire tuberculeuse généralisée.

Enfin certains auteurs tels SIEGMUND (52) ou ARENDS (2) ont décrit des foyers riches en sang et en fibrine ou infiltrés de lymphocytes. Mais les cellules n'ont alors en aucun cas les caractères d'une prolifération lymphocytaire maligne. Il n'y a pas d'infiltrat leucosique.

L'existence de ces lésions tuberculeuses dans de multiples organes témoigne d'une dissémination des germes par voie hématogène ou lymphatique. Elle est confirmée par l'existence de nécrose ou d'exsudats riches en bacilles acido-alcoolo-résistants dans les vaisseaux. Siegmund (52) a observé du bacille de Koch dans des capillaires et les voies lymphatiques étaient élargies, remplies d'un liquide partiellement coagulé, riche en albumine, parsemé de grandes cellules rondes à l'aspect monocytaire et contenant du bacille tuberculeux. Parfois ces lésions, si le germe n'est pas mis en évidence, évoquent un aspect de péri-artérite noueuse récente.

Selon les organes où elles siègent les lésions histologiques sont un peu différentes.

Dans le poumon :

Elles peuvent être exsudatives pures, réalisant des alvéolites oedémateuses, macrophagiques, beaucoup plus rarement fibrineuse. Seule la coloration de Ziehl en révèlant les bacilles de Koch permet d'affirmer une tuberculose.

Dans le foie :

L'atteinte caséo-exsudative est de type insulaire. Les nodules caséeux intéressent surtout les espaces de KIERNAW BALL, JOULES, PAGEL précisent que dans les aires nécrotiques la structure du parenchyme hépatique est parfois conservée et reconnaissable. Ces mêmes espaces de KIERNAN sont fréquemment le siège d'infiltrats lymphocytaires mais là encore sans caractères de malignité. SIEGMUND a retrouvé des bacilles dans les capillaires.

Enfin des lésions annexes s'associent aux lésions spécifiques. Il s'agit soit d'une hyperplasie kupfférienne, soit d'une stéatose.

Dans la rate :

Là encore la structure du tissu splénique est parfois reconnaissable sous la nécrose. Si les lésions tuberculeuses sont peu évoluées elles ont tendance à se systématiser selon deux modes :

- micro-nodules développés aux dépens des parois artérielles et des corpuscules de Malpighi.
- Atteinte diffuse prédominant sur la pulpe rouge avec un respect relatif de la pulpe blanche. Lorsque l'évolution n'est pas trop rapide, les deux types histologiques tendent à confluer. PAGEL et WOOLF (47) soulignent dans l'intima des plus grosses veines des zones de nécrose fibrinoïde contenant des bacilles de Koch. Les lésions non spécifiques sont faites :

- de congestion parfois nettement systématisée aux cordons de BILLROTH.
- D'une métaplasie myéloïde qui apparaît en petits foyers disséminés dans la pulpe splénique ou massive touchant les sinus et les cordons de BILROTH d'une façon diffuse.

Dans la moëlle :

Les lésions tuberculeuses sont constituées de nodules nécrotiques, microscopiques, bien limités, arrondis de 100 à 200 microns de diamètre souvent multiples dans un même prélèvement. Rarement la nécrose intéresse un large segment de moëlle débordant d'une logette osseuse sur les voisines. Le nodule est constitué d'une zone centrale caséeuse, il est entouré de cellules histiocytaires. Il n'y a jamais de cellules épithélioïdes ou géantes. Les réactions cellulaires péri-lésionnelles se limitent à quelques plasmocytes ou éosinophiles.

Le bacille tuberculeux est rarement mis en évidence dans la moëlle. Sur six cas de tuberculose médullaire aiguë, MARCHAL ou DUHAMEL (36) ne l'ont isolé que deux fois, et pour JEAN BERNARD (7) "il est possible que dans certains cas, les lésions médullaires soient liées à l'action directe du bacille. Mais dans les cas mêmes où le bacille fut trouvé dans la moëlle, les lésions médullaires étaient discrètes, comme dans la majorité des cas les médullo-cultures sont négatives, on tend généralement à admettre que les lésions médullaires sont d'origine toxique, liées à l'action sur la moëlle des poisons tuberculeux".

oOo

ESSAIS D'INTERPRETATION PATHOGENIQUE ET DISCUSSION

Si l'on tente de comprendre les rapports existant entre la tuberculose anéactive et le syndrome leucémique, trois hypothèses viennent à l'esprit :

I - La leucose est primitive, la tuberculose se greffant secondairement, favorisée en cela par des traitements corticoïdes.

2 - La tuberculose, sous cette forme particulière de tuberculose anéactive apparaît la première et entraîne ces désordres sanguins.

3 - Ou l'association des deux maladies est simplement une coïncidence.

Toutefois cette dernière proposition ne peut être retenue. Le nombre de cas rapportés excluant une simple rencontre de hasard.

Les deux premières hypothèses seront donc seules envisagées.

I - Tuberculisation secondaire :

Certains auteurs tels ARENDS (2), BATISSEK, BEITZKE (5) estiment que la tuberculose avec pancytopénie et syndrome leucosique n'existe pas. La tuberculose serait secondaire. Elle se grefferait sur un organisme dont le système réticulo-endothélial

est modifié par une agression hématologique et dont les mécanismes de défense immunitaire deviennent déficients.

Il est évident que les cas de leucoses compliquées de tuberculose sont innombrables dans la littérature, et que toutes les données statistiques en particulier la monographie de BEITZKE (5) qui regroupe 96 cas, sont en faveur d'une telle éventualité.

Il est non moins évident que les traitements cortisoniques entrepris chez pratiquement tous les malades ont pu réveiller des tuberculoses anciennes.

Il est possible comme l'a dit P. EMILE WEIL (55) que "les leucémiques qui se défendent si mal contre les infections avec leur leucopoïèse anormale et déviée puissent laisser envahir leurs organes hématopoïétiques sans esquisser de défense utile par l'infection si répandue qu'est la tuberculose".

Mais si une tuberculose vient parfois hâter l'évolution d'une leucose aiguë, il s'agit toujours dans ce cas d'une tuberculose aiguë granulique, essentiellement pulmonaire ou méningée. De plus à l'autopsie les infiltrats leucosiques viennent se superposer aux lésions bacillifères.

Quant au traitement cortisonique, bien que LEFEBVRE précise que chez des malades porteurs de lésions tuberculeuses anciennes, ils ont dans certains cas provoqué des tuberculoses aréactives, CHEVALLIER estime la condition ni nécessaire ni suffisante.

En effet les tuberculoses leucémoïdes étaient connues avant l'emploi de la cortisone. De plus les autopsies systématiques des leucémies aiguës n'ont jamais montré le réveil de toutes les tuberculoses anciennes, même après cure prolongée d'A.C.T.H.

Enfin le rôle prédisposant d'une hémopathie pré-existante mais latente, qui ferait le lit de cette tuberculose aréactive et qui serait masquée par son évolution, est soutenu par quelques uns. La tuberculose, inhibant le potentiel myéloprotéique anormal, entraîne la disparition des reflets sanguins de la leucose et la disparition, ou la réduction considérable des infiltrats leucémiques dans les viscères. Et la tuberculose serait ainsi seule retrouvée lors de l'examen histologique. Cet aspect correspondant à notre cas n° 2.

Cependant SIEGMUND (52) affirme que malgré ses efforts pour soutenir la thèse de la tuberculinisation secondaire, il n'a jamais trouvé de preuves valables en sa faveur.

II - Tuberculose primitive avec syndrome leucosique secondaire :

D'autres auteurs considèrent donc la tuberculose aiguë nécrotique, encore appelée aréactive, comme initiale. Il faut alors tenter d'expliquer :

- Pourquoi la tuberculose revêt cette forme particulière.
- Les rapports de cette tuberculose et des désordres hématologiques.

A - Pathogénie de la tuberculose aréactive :

De très nombreuses hypothèses ont été envisagées. Pour BEITZKE (5) la tuberculose aréactive serait le fait des transplantés, des terrains débiles, des sujets ayant un mauvais état nutritionnel. Mais une telle hypothèse est vite éliminée car elle s'applique à toutes les formes de tuberculose.

LOWENSTEIN (35) en 1934 a invoqué l'existence d'une souche particulière de bacille tuberculeux : le bacille aviaire, en raison de l'analogie de ces tuberculoses avec les tuberculoses

aviaires. Ces dernières ayant une évolution clinique aiguë, comportent une atteinte médullaire constante et réalisant des lésions uniquement nécrotiques à l'histologie.

Pour SIEGMUND (52) cette explication est erronée car le bacille aviaire donne chez l'homme une atteinte tuberculeuse à minima. Et selon ses conceptions l'apparition d'une tuberculose anéactive serait liée à une infection tuberculeuse primaire chez un sujet âgé n'ayant eu jusqu'alors, aucun contact avec le bacille de Koch.

GOUGEROT suivit par MEDD et HAYHOE (38) ont incriminé la pénétration brutale dans le courant sanguin d'une grande quantité de bacilles tuberculeux. Il est de fait, que DOAN et SABIN (I8) en injectant des bacilles par voie intraveineuse à des lapins, ont créé des granulies massives avec atteinte des organes hématopoïétiques. Mais ceci n'a pas toujours été vérifié chez l'homme : des lésions caséeuses ouvertes dans un vaisseau sont rarement retrouvées à la nécropsie. Et BEITZKE (5) estime que cet envahissement brutal du courant sanguin par le bacille de Koch n'est pas une condition nécessaire et suffisante pour déterminer cet aspect particulier de la maladie.

Enfin, SCHOLTZ (5I) a soulevé l'hypothèse d'une virulence anormale du Bacille de Koch ou d'une sensibilité anormale de la moëlle vis-à-vis du Bacille de Koch et ses toxines. Mais le problème ne paraît pas résolu à ce jour.

B - Rapport avec les complications hématologiques

I - Pancytopénie :

Les tuberculoses anéactives atteignent essentiellement le foie et la rate. Or le rôle de la rate dans l'hématopoïèse est connu depuis longtemps et l'on admet qu'il existe un rapport entre la capacité fonctionnelle de la rate et le nombre des

cellules circulantes ceci a été confirmé par la guérison après splénectomie des purpuras thrombopéniques et de certaines anémies hémolytiques.

FRANCK en 1915 étudie la moëlle osseuse et pense que la rate exercerait à distance une action sur la moëlle semblable à celles des hormones.

Plus tard, certains auteurs tel DAMESLEK viennent à envisager une intervention de la rate par l'intermédiaire des "hormones spléniques", dans :

- la production et la diabase des plaquettes
- la diabase des érythrocytes et des granulocytes,
- la destruction des hématies en fin de vie.

Ces "hormones spléniques" seraient donc capables d'inhiber ou d'exciter la moëlle osseuse. Mais leur existence n'a pas trouvé de preuves expérimentales.

C'est l'ensemble de ces propriétés qui avaient fait proposer le terme d'hypersplénisme pour caractériser cette fonction probable de la rate. D'ailleurs l'atteinte splénique, qu'elle soit infectieuse ou parasitaire, ne se traduit pas toujours par un hypersplénisme et l'on sait en particulier que certaine tuberculose splénique ont pour manifestations une polyglobulie.

Pour HOUCKE (27), la macrophagie était considérée comme grande responsable de la pancytopénie, cela est vrai pour la lignée rouge et la lignée blanche, mais la séquestration et la phagocytose des plaquettes n'a jamais été confirmée.

A l'heure actuelle un rôle primordial semble accordé aux mécanismes immuno-hématologiques.

En effet, on sait qu'il existe des maladies virales : la mononucléose infectieuse en particulier, qui déterminent des modifications hématologiques notables dues en grande partie à des réactions immunitaires des organes lymphoïdes. Dans les maladies microbiennes, ces réactions sont plus rares.

Il est possible que la diffusion des lésions dans cette forme de tuberculose, touchant à la fois la moëlle et les organes lymphoïdes puisse modifier la production cellulaire sans que le mécanisme de cette modification soit précisé.

Les lésions médullaires jouent également un rôle dans l'étiologie de ces pancytopénies. DOAN et SABIN (I8), en injectant du bacille de Koch virulent par voie intraveineuse, avaient provoqué chez des lapins des tuberculoses médullaires. Cette atteinte de la moëlle entraînait une chute de la production médullaire qui retentissait alors sur le sang circulant. Puis chez les animaux qui survécurent ils observent une hyper-activité et ensuite une normalisation des fonctions médullaires. Chez l'homme lorsque la maladie a eu une évolution suffisamment longue le même phénomène a été retrouvé. Selon MARCHAL et DUHAMEL (38), les foyers de nécrose caséeuse provoqueraient la pancytopénie par deux mécanismes conjoints.

- Une insuffisance partielle de la moëlle osseuse qui se trouve désorganisée par des lésions nécrotiques.
- Une atteinte discrète des cellules sanguines par macrophagie. Les macrophages se trouvent souvent autour des foyers de nécrose et leur rôle ne se limite pas au simple déblaiement des lésions. Ils s'attaquent aussi aux éléments de l'hématopoïèse et accentuent ainsi l'insuffisance de production.

Toutefois, pour CHAPMAN et WHORTON la présence de caséum dans la moëlle n'implique pas forcément une chute des fonctions sanguines.

Un autre argument étiologique a été évoqué : l'influence aplasiante des médications anti-tuberculeuses.

Si des cas d'aplasie ont été rapportés avec la Streptomycine, la toxicité de l'I.N.H. et du P.A.S. est par contre très faible. Il ne semble donc pas que cette étiologie puisse être retenue, d'autant plus qu'aucun des malades relevés dans la littérature n'avaient reçu de tels médicaments.

2 - Le syndrome leucosique :

C'est en bordure des foyers de nécrose caséeuse que se trouve la réaction lymphoïde, le bacille de Koch se rencontrant essentiellement à l'intérieur de ces infiltrats. Une telle constatation a fait envisager à BETZ (8) une action directe du bacille tuberculeux sur le tissu mésenchymateux. Quelle est le mode d'action du bacille de Koch ?

FELDMANN et STASNEY (21) ont observé le devenir hématologique de lapins sensibilisés chez lesquels ils pratiquaient une injection de tuberculine. Ils ont constaté une leucocytose assez élevée et surtout la présence de formes jeunes dans le sang associées à une hyperplasie de la moëlle analogue à celle rencontrée dans les états leucémoïdes. Une telle observation tendrait à considérer les réactions leucémoïdes comme des réactions d'hypersensibilité du Bacille de Koch. Le fait que chez l'homme ces pseudo-leucoses accompagnent des infections suraiguës est compatible avec une telle explication. L'hypersensibilité au Bacille de Koch provoquerait donc une hyperplasie et un arrêt de maturation des diverses lignées sanguines.

D'autre part dans les tuberculoses aiguës leucosiques on rencontre dans la moëlle osseuse un grand nombre de cellules jeunes qui sont considérées de prime abord comme des cellules souches. Ces éléments se rencontrent également dans le sang et dans la rate.

Ces cellules sont des éléments arrondis de 20 à 30 microns de diamètre. Elles ont un cytoplasme bleu pâle contenant parfois des granulations azurophiles. Leur noyau est clair, pourvu de deux à quatre nucléoles.

Elles sont appelées "monoblastes" par ARNETH, "paramyéloblaste" par ZYLBERSZAC (56)", cellules lymphoïdes immaturés par FOUNTAIN (22). Certaines contiennent des bâtonnets d'AUER. Encore

faut-il distinguer les bâtonnets typiques colorables au rouge GIEMSA et bacilliformes, des inclusions filamenteuses azurophiles. Mais CHEVALLIER et CHRISTOL (13) affirment avoir isolé d'authentiques corps d'AUER, ces corps ne signant d'ailleurs pas forcément une leucose aiguë classique.

Enfin JEAN BERNARD les considère comme des histiocytes circulants sans caractère jeune. Ces cellules "leucosiques" ne seraient donc en fait que des cellules immatures sans caractères typiques de malignité.

Certains auteurs tel KRUMBHAAR (29) ont essayé de voir quels critères permettent de différencier les leucoses vraies des états leucémoïdes.

Dans les leucoses vraies on retrouve des cellules blastiques nombreuses et anormales. Il existe une augmentation progressive du taux des globules blancs circulants. A la vérification on note une infiltration viscérale par des foyers de leucopoïèse extra-médullaire.

Les syndromes leucémoïdes s'en différencient car ils surviennent au cours d'une forme particulière de tuberculose dite aréactive, et parce que le taux des globules blancs est normal dans le sang circulant ou abaissé.

Donc l'argument le plus important en faveur de la réaction leucémoïde secondaire à une tuberculose, semble être le taux normal ou abaissé de globules blancs circulants. En effet dans les tuberculoses aréactives le stade de sensibilité au bacille de Koch est anormal et l'on peut concevoir que la moëlle est plus touchée que ne le laisseraient supposer les lésions de nécrose visibles à l'histologie. Et O'BRIEN (43) fait remarquer que l'écart entre la stimulation et l'inhibition des cellules de la moëlle peut être faible. Le paradoxe réalisé par l'association pancytopénie et réaction leucémoïde, serait expliquée de cette manière.

Dans l'état actuel de nos connaissances il semble que l'on puisse distinguer :

- les leucoses vraies : compliquées secondairement d'une tuberculose. Le cas de Madame B... paraît appartenir à cette catégorie ; en effet la leucose évoluait déjà depuis deux ans et était bien connue lorsque s'est greffé le tableau septicémique et lors de la vérification nécropsique l'histologie a montré quelques traces d'infiltrats lymphocytaires dans les viscères.

- Des tuberculoses anéactives avec syndrome pseudo-leucosique, simple processus irritatif dû à l'action du Bacille de Koch. Ce qui semble être le fait de la première observation Monsieur René OH... : évolution très rapide de la maladie, tableau septicémique net. La leucose n'a jamais été bien étiquetée. De plus il n'y avait pas d'infiltrat leucémique lors de la vérification nécropsique.

oOo

PLANCHE I

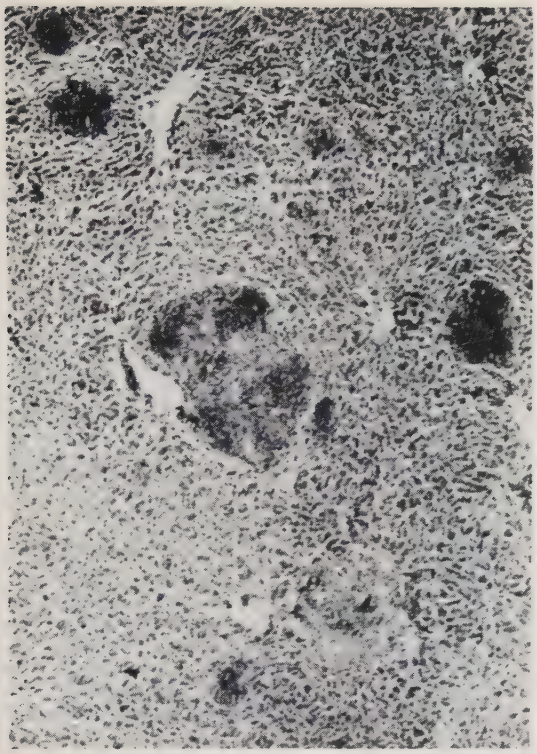

Fig. 1 - Foie

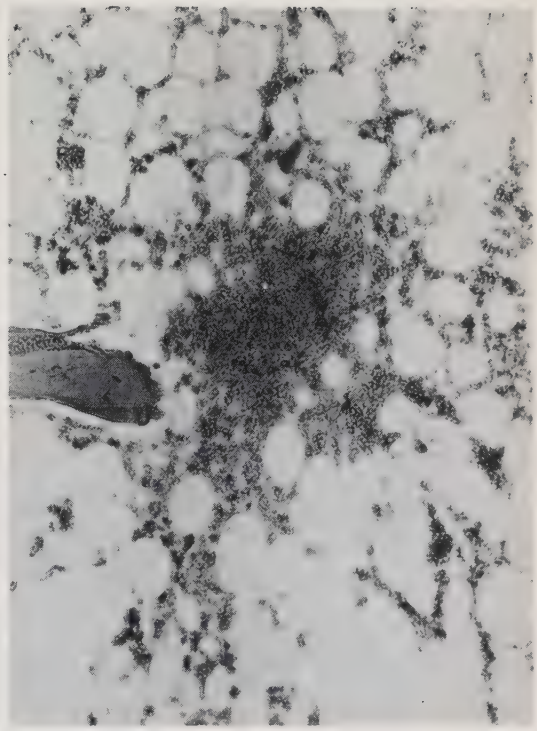

Fig. 2 - Moëlle

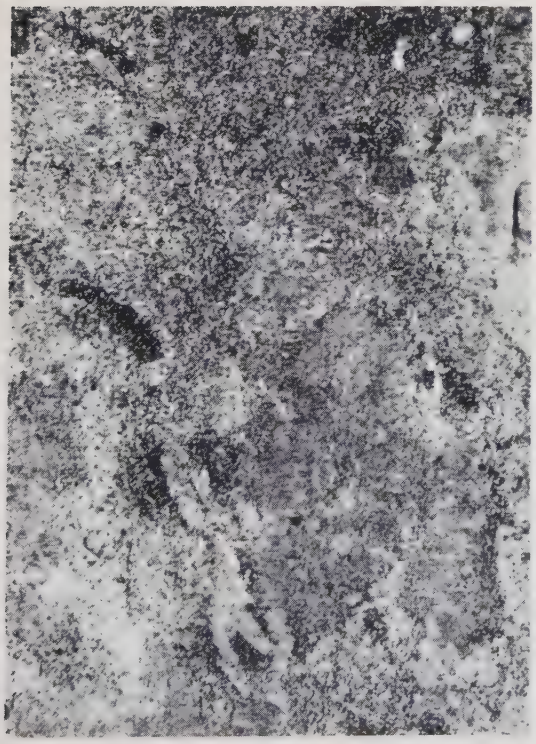

Fig. 3 - Rate

C O N C L U S I O N S

La tuberculose aréactive avec syndrome leucosiforme, se caractérise :

- Cliniquement, par une évolution en deux temps, le premier stade étant fait de quelques malaises légers, de fatigue, d'un léger fébricule. Et c'est seulement au deuxième stade que la maladie prend une allure septicémique, avec température à 40°, adéno-splénomégalie, purpuras et pétéchies cutanés. L'évolution est très rapide, le décès survenant au plus tard au bout de trois à quatre mois.

Le syndrome hématologique suit la même distribution. Une anémie modérée, parfois pseudo-biermérienne, une légère leucopénie, sont les premières anomalies sanguines. Et c'est au stade septicémique que s'installent la pancytopénie et le syndrome leucosique, ce dernier pouvant réaliser tous les types de leucoses.

- Histologiquement, on retrouve des lésions caséeuses pures, sans réaction productive. Il n'y a pratiquement jamais de cellules épithélioïdes ou géantes et, dans certains cas, seule la coloration de Ziehl, mettant en évidence le BK, permet de les rattacher à la tuberculose.

Le même tableau clinique de tuberculose aréactive paraît grouper deux types de tuberculoses, avec syndrome leucosique.

I - La leucose est primitive, la tuberculose se greffant sur un organisme dont le système réticulo-endothélial est modifié, favorisée en cela par les traitements corticoïdes.

II - La tuberculose anéactive est initiale. Elle engendre un syndrome pseudo-leucosique, simple processus irritatif dû à l'action du BK.

Dans l'état actuel de nos connaissances, l'interprétation des états pseudo-leucosiques associés à la tuberculose est hypothétique.

Si certains faits cliniques ou expérimentaux permettent d'entrevoir une explication des phénomènes observés (activation réticulaire par la tuberculose), ceux-ci ne prendront de signification réelle que lorsque seront connus exactement les facteurs qui règlent la différenciation et la croissance des tissus hémato-poïétiques normaux.

oOo

Vu, le Président de Thèse : Vu, le Doyen de la Faculté :

Professeur L. ORCEL Professeur G. BROUET

Vu et Permis d'Imprimer :

Le Recteur de l'Académie de Paris

Jean ROCHE

B I B L I O G R A P H I E

I - ANDRE Janine. -

Thèse Toulouse - I959.

2 - ARENDS. -

"Blood desease and so called generalized non reactive tuberculosis".
Acta Medica Scand. I950 - p. I936.

3 - ASKANAZY. -

4 - BALL, JOULES, PAGEL. -

"Acute tuberculosis septicemia with leucopenia"
Brit. Med. J. II - 869 - I95I.

5 - BEITZKE. -

"Sepsis tuberculosa gravissima"
Tuberkulosenforschung. Band XI. p. 79 - Stuggart I954

6 - BERNARD Jean - PEQUIGNOT - LOCKHART. -

"Hémopathies et septicémies tuberculeuses gravissimes",
Semaine des Hôpitaux de Paris I959 - 35 p. I88 à I96.

7 - BERNARD Jean. -

"Tuberculose splénique"
Collection médico-chirurgicale Flammarion ; sang p. 695.

8 - BETZ - LIEGEOIS. -

"Pseudo-leucose et leucose"
Acta Clinica Belg. I953 - 8 - p. 2I9 à 226.

9 - BILSKI-PASQUIER G. -

"Les pancytopénies tuberculeuses sans splénomégalie notable".
Sang - I958 - n° 29 - 2 - p. I00 à I04.

I0 - BORCHERS H.G. et Coll. —

"N.F.S. et moëlle osseuse dans la tuberculose"
Munchen Med. Wschz. I2 nov. I965 - I67 - p. 2.324 à 2.330.

II - BOUSSER, BILSKI-PASQUIER et ZITTOUN. -

"Les insuffisances médullaires secondaires"
Revue du Praticien - Tome XIV - n° 32 - I964.

I2 - CAZAL. -

"Tuberculoses réticulotropes"
Presse médicale - 8 février I947 - n° 9 - p. 99.

I3 - CHEVALLIER P. - BERNARD J. - BILSKI-PASQUIER, CHRISTOL. -

"Les hémopathies tuberculeuses malignes"
Revue d'hématologie ; histoire de la médecine - I957-

I4 - CHEVALLIER P. - CHRISTOL D. -

"Tuberculose des organes hématopoëtiques"
Revue du praticien - 2I mai I954 - 4 - I5 - p. I.363-I.368.

I5 - DAMON P. -

Thèse - Paris I965.

I6 - DENECHAU. -

"Leucoses aiguës et tuberculose"
Sang - I954 - 25 - p. 557 à 572.

I7 - DESTANDAU B. -

Thèse Bordeaux I960.

I8 - DOAN - SABIN. -

J. Exp. Med. I927 - 46 - p. 3I5.

19 - DUFOURT. -

"Septicémie tuberculeuse gravissime".
Revue lyonnaise de médecine - VI - nº 13 - p. 789 - 1957.

20 - ENCYCLOPEDIE MEDICO-CHIRURGICALE. -

"Tuberculose des organes hématopoïétiques"
13 - 038 - A_{10}.

21 - FELDMANN W.H. - STASNEY S. -

"Leukemoïd response of tuberculous rabbit to administration of tuberculin".
Amer. J. Med. Sc. 1937 - 193 - p. 23 - 28.

22 - FELTZ B. -

Thèse - Paris 1962.

23 - FOUTAIN R. -

"Blood changes associated with dissemination tuberculosis"
Brit. Med. J. - 1954 - 2 - p. 76 à 77.

24 - FOURNIER J. -

Thèse 1958 - Lyon.

25 - GARDNER M.D. - STACY R. - METTIER M.D. -

Blood - juin 1949 - p. 767 à 775.

26 - HEGLER. -

Zur Klinik der typhotuberkulose
Darchiv. Klin. Med. - 183 - 1938.

27 - HOUCKE E. -

"La tuberculose de la rate"
L'écho médical du Nord - 1952 - 23 - p. 515.

28 - JACOBOWICZ. -

"Sepsis tuberculosa acutissima"
Beitz Zun. Kilnitub - 1934 - 85 - p. 247.

29 - JUSTIN-BESANCON - KLOTZ - DEBRAY - CHRETIEN - CORNET. -

"Aspect hématologique de la tuberculose de la rate".
Semaine des Hôpitaux de Paris - 1953 - Tome 20
p. 4.045.

30 - KOHLER - KRUMBHAAR. -

"Leukemoïd bloodpicture in various clinical condition"
Amer. J. Med. Sc. I72 - 5I9 - I926.

3I - LAMOTTE - ROLLAND. -

"Les formes hématologiques de la tuberculose"
Entretiens de Bichât - I962.

32 - LANDOUZY. -

I886.

33 - LEFEBVRE. -

"Les tuberculoses généralisées non réactionnelles et ses modifications hématologiques".
Union Médicale du Canada - I956 - p. I.263 à I.268.

34 - LEIBOWITZ. -

"Tuberculous sepsis with a myeloblastic blood picture"
Arch. Path. I938 - 25 - p. 365 à 375.

35 - LOWENSTEIN. -

Zeis Tuber. I924 - 4I - I8.

36 - MARCHAL - DUHAMEL G. -

"Les nécroses de la moëlle osseuse"
Semaine des Hôpitaux de Paris - I966 - 42 - p. 488 à 493.

37 - MATISSEK. -

Virchows Arch. 308 à 383.

38 - MEDD - HAYHOE F.C.H. -

"Tuberculous miliary necrosis with pancytopenia"
Quart J. of Med. - I956 - 24 - 35I.

39 - MEDICAL STAFF CONFERENCE. -

"Hematologic manifestation of tuberculosis"
Californian Med. I967 - I05 - p. 2I5.

40 - MONCKEBERG J.S. -

WERTH DTSCH PATH - I9I2 - p. I4 à 42.

41 - MULLER G.L. -

"Clinical significance in blood tuberculosis"
New York the Common wealth fund 1943.

42 - MULLER - RAOUL-DUVAL - ROUVER. -

"Tuberculose généralisée à forme d'hémopathie maligne
Sang - 1951 - 22 - 681 - 690.

43 - O'BRIEN. -

J. Clin. Path. - 7 - 216 - 1954.

44 - OLMER J. - MONGIN M. - MARICQ. -

"Les hémopathies tuberculeuses graves"
Marseille Med. - 1958 - 10 - 765.

45 - ORCEL L. -

"Tuberculose de la rate"
Annales d'Anatomie Pathologique - 1954 - Tome 4 -
p. 720.

46 - OSWALD M.C. - NEVILLE G. -

"Acute tuberculosis and granulocyte disorders"
Brit. Med. J. décembre 1963 - p. I.849.

47 - PAGEL - WOOLF. -

"On pulminant tuberculosis septicemia with leucopenia"
Amer. Revue Tuber. 59 - 311 - 1944.

48 - POTVILIEGE. -

"Syndrome de panmyélophtisie et de tuberculose généralisée à lésions nécrotiques".
Ac. Med. Belgica - 1953 - Tome VIII - p. 203 - 218.

49 - POTVILIEGE. -

"Sepsis tuberculosa gravissima".
Sct. Belge Biologie Clinique - 5 - IV - 1952.

50 - RAVAUT - GUINET - GIRAUD - CAZAL. -

Hémopathies et tuberculose
Montpellier Med. 1952 - 722 - 725.

41 - MULLER G.L. -

"Clinical significance in blood tuberculosis"
New York the Common wealth fund 1943.

42 - MULLER - RAOUL-DUVAL - ROUVER. -

"Tuberculose généralisée à forme d'hémopathie maligne
Sang - 1951 - 22 - 681 - 690.

43 - O'BRIEN. -

J. Clin. Path. - 7 - 216 - 1954.

44 - OLMER J. - MONGIN M. - MARICQ. -

"Les hémopathies tuberculeuses graves"
Marseille Med. - 1958 - 10 - 765.

45 - ORCEL L. -

"Tuberculose de la rate"
Annales d'Anatomie Pathologique - 1954 - Tome 4 -
p. 720.

46 - OSWALD M.C. - NEVILLE G. -

"Acute tuberculosis and granulocyte disorders"
Brit. Med. J. décembre 1963 - p. I.849.

47 - PAGEL - WOOLF. -

"On pulminant tuberculosis septicemia with leucopenia"
Amer. Revue Tuber. 59 - 311 - 1944.

48 - POTVILIEGE. -

"Syndrome de panmyélophtisie et de tuberculose généralisée à lésions nécrotiques".
Ac. Med. Belgica - 1953 - Tome VIII - p. 203 - 218.

49 - POTVILIEGE. -

"Sepsis tuberculosa gravissima".
Sct. Belge Biologie Clinique - 5 - IV - 1952.

50 - RAVAUT - GUINET - GIRAUD - CAZAL. -

Hémopathies et tuberculose
Montpellier Med. 1952 - 722 - 725.